

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



IPW

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Pei KAN et al. Confirmation No: 5546  
Appl. No. : 10/748,192  
Filed : December 31, 2003  
Title : THERMOGELLING EMULSIONS FOR SUSTAINED  
RELEASE OF BIOACTIVE SUBSTANCE

TC/A.U. : 1615  
Examiner : Not Assigned Yet

Docket No.: KANP3002/REF  
Customer No: 23364

COMPLETION OF CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicants hereby submit the official certified copy of priority document number 091138148 in connection with the above identified application, benefit of which is claimed in the declaration of this application. The Examiner is most respectfully requested to acknowledge receipt of this certified copy in the next Official Action.

Respectfully submitted,

BACON & THOMAS, PLLC

By: Richard E. Fichter  
Richard E. Fichter  
Registration No. 26,382

625 Slaters Lane, 4<sup>th</sup> Fl.  
Alexandria, Virginia 22314  
Phone: (703) 683-0500  
Facsimile: (703) 683-1080

REF:kdd  
Completion of Claim for Priority.wpd

June 24, 2004



# 中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE  
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS  
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，

其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申請日：西元 2002 年 12 月 31 日  
Application Date

申請案號：091138148  
Application No.

申請人：財團法人工業技術研究院  
Applicant(s)

局長

Director General

蔡練生

發文日期：西元 2003 年 3 月 6 日  
Issue Date

發文字號：09220228910  
Serial No.

# 發明專利說明書

13913945

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：91138148      ※IPC分類： 

※ 申請日期：91.12.31

## 壹、發明名稱

(中文) 溫度敏感性生物活性物質緩釋傳遞系統

(英文)  

## 貳、發明人(共 4 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 甘霈

(英文) Kan, Pei

住居所地址：(中文) 新竹市東區復興里自由路 66 巷 31 號

(英文) No. 31, Lane 66, Tzyou Rd., Hsinchu, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國      (英文) R. O. C.

## 參、申請人(共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 財團法人工業技術研究院

(英文) Industrial Technology Research Institute

住居所或營業所地址：(中文) 新竹縣竹東鎮中興路四段一九五號

(英文) No. 195, Sec. 4, Chung Hsing Rd., Chutung, Hsinchu

國籍：(中文) 中華民國      (英文) R. O. C.

代表人：(中文) 翁政義

(英文) Cheng-I Weng

繢發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人 2

姓名：(中文) 林錫璋

(英文) Lin, Xi-Zhang

住居所地址：(中文) 台南市北區東興里 20 鄰小東路 61 號 A2-1

(英文) A2-1, No. 61, Shiaudung Rd., Bei Chiu, Tainan, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 3

姓名：(中文) 張根源

(英文) Chang, Ken-Yuan

住居所地址：(中文) 新竹市北區湧雅里 7 鄰湧雅街 187 巷 96 號 6 樓

(英文) 6Fl., No. 96, Lane 187, Nanya St., Hsinchu, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 4

姓名：(中文) 謝明發

(英文) Hsieh, Ming-Fa

住居所地址：(中文) 新竹市東區振興里 5 鄰南大路 428-1 號 5 樓之 3

(英文) 5Fl.-3, No. 428-1, Nanda Rd., Hsinchu, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 5

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

(英文)

國籍：(中文)

(英文)

發明人 6

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

(英文)

國籍：(中文)

(英文)

## 肆、中文發明摘要

本發明係有關於一種溫度敏感性生物活性物質緩釋傳遞系統，主要包括：一生物可分解之溫度敏感性水相高分子，以及一生物可分解之油相載體，油相載體係包埋生物活性成分；其中，油相載體與溫度敏感性高分子彼此混合為乳化液，此混合之乳化液並於一成膠溫度以下時呈液態，於成膠溫度以上時選擇性地呈膠態。

## 伍、英文發明摘要

陸、(二)、本案指定代表圖爲：圖 6B

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(該圖無元件代表符號)

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

## 捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：\_\_\_\_\_

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

10. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十五條之二第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十六條微生物

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

### 一、發明所屬之技術領域

本發明係關於一種生物活性物質傳遞系統，尤指一種使用溫度敏感性乳化液之生物活性物質傳遞系統

### 二、先前技術

長期緩慢釋放藥物(long-term sustained release)是一種不同於注射之投藥方法，其優點是可以減少注射的頻率、增加病人的順從度，也可以控制藥物釋放的速度，減少可能的副作用，或者以局部治療的方式減低藥物在全身性循環的可能毒性，使藥物集中於標的組織或器官上。

目前已有數種商品被開發出來以達成上述目標，為了達到長期釋放的目標，較佳則需植入體內。投藥系統一方面需要具有較高的生物可利用率(bioavailability)、一方面更需要具有生物相溶性佳或生物可分解的性質。更進一步為了病人著想而不需開刀取出的情況下，使用生物可分解材料在方便性上佔有較佳的優勢。目前主要的生物可分解材料分為天然物或是合成高分子。

一般而言，未經修飾的天然物作用於投藥系統的缺點是，這些材料分解速度較快，或是藥物無法長期穩定地包埋在這些材料當中，因而迅速地從投藥系統中釋出，較不適用於長期的緩釋劑型。合成高分子投藥系統的製備過程中可能需要使用有機溶劑，特別不適合大分

子藥物（例如蛋白質）的處理，因此這方面的應用較受限制。

然而近幾年來多種水膠(hydrogel)高分子陸續被開發出來，由於大部分成分為水分子，可以安全地處理蛋白質藥物，應用性因而大幅擴展。然同時亦因為其成分含有大量水分子，因五有些水溶性佳的分子很溶液隨著水分擴散出來，而在注入體內的初期迅速釋放出大量藥物，此即所謂的burst effect，這對於藥效較強的藥物而言可能會對使用者產生很大的副作用。除了避免釋放初期的burst effect之外，接下來如何以接近線性的方式長期釋放藥物亦是所有投藥系統的目標之一。

生物活性因子(如細胞、藥物、生長因子等)的傳輸在組織工程、細胞治療、及疾病藥物治療等生物醫學應用相當重要，這些作為傳輸載體的材料需要具備生物相容性及生物可分解性，以便作為植入體內應用，此外該材料需要在體外能夠輕易的流動，與生物活性因子混合均勻後能夠透過導管或內視鏡注射進體內，進入體內後能夠迅速改變形態，成為類似膠體的物質，以便將生物活性因子固定在需要的組織區塊。目前可以使用的傳輸材料非常少，其中有些是需要透過化學反應才能成為膠體，可能會影響所欲傳輸的生物活性因子的活性，而會對植入部位的組織有所傷害；有些材料雖然有很好的溫度敏感及成膠性，卻不具有生物可分解性，因此也無法做體內植入的應用。

目前生物可分解水膠若用於藥物釋放，大多單獨以水膠攜帶藥物直接進行，此為簡單的劑型最大的缺點是，很多藥物並非隨高分子水解速率而釋放出來，而是藉由水膠中的最大成分-水分子擴散出來，因此藥物釋放速率在初期會非常迅速，特別是使用此種在注射位置成膠的熱感水膠系統，其burst effect會造成注射初期的副作用甚至危險性，並且在初期過多的釋放量會造成剩餘藥量不足以供給長期釋放。

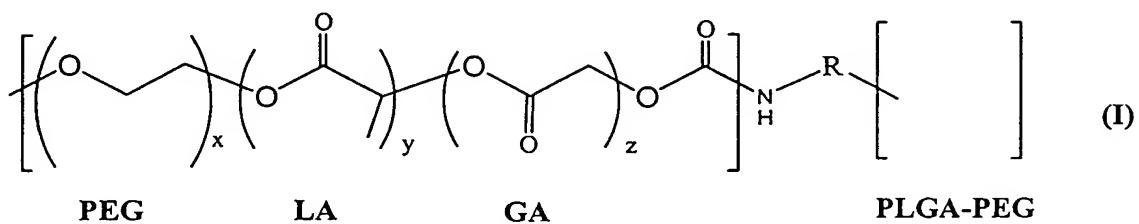
因此，目前大多會使用兩種高分子成分來改善此項缺點，例如先將藥物包埋在PLGA(poly lactic-co-glycolic acid)固體顆粒中，再與熱感水膠混合，便可改善藥物釋放速度；亦可使用微脂粒(liposome)先包埋藥物，再將微脂粒包入水膠當中，即可得到較佳的藥物釋放效果。

### 三、發明內容

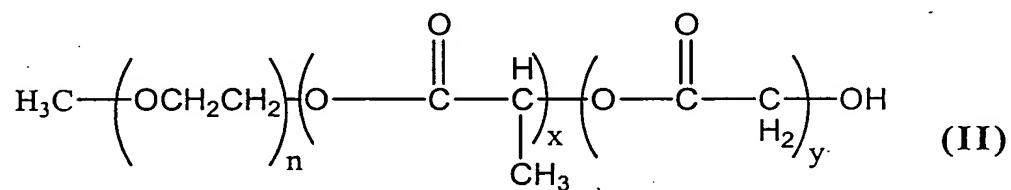
本發明之主要目的係提供一種可以傳輸生物活性因子進入體內的劑型，俾能以油相包埋藥物而與溫度敏感性水膠之水相混合成乳化液，在室溫為可流動之液體，俟進入人體內則形成固體，以達成長期緩釋藥物的目標。

為達成上述之目的，本發明之溫度敏感性生物活性物質緩釋傳遞系統，主要包括：一生物可分解之溫度敏感性高分子，至少一生物活性成分；以及一生物可代謝排除(bioeliminating)之油相載體，油相載體係包埋該生物活性成分；其中，油相載體與溫度敏感性高分子彼此混合為乳化液，此混合之乳化液並於一成膠溫度以下時

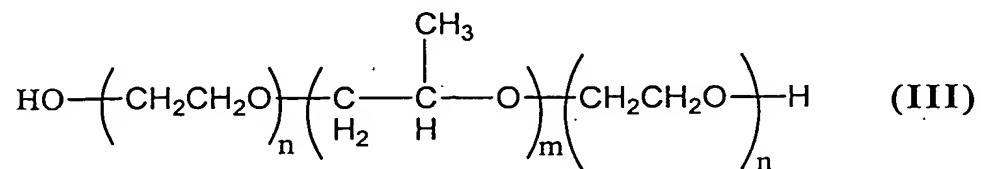
呈液態，而於成膠溫度以上時選擇性地呈膠態。其中溫感性高分子具有在體外為液體，注入體內後因溫度改變而成膠為固體的特性。譬如以PEG-PLGA-PEG為例，高分子結構係如式(I)：



其中  $x$  為 5-20 之正整數；  $y$  為 20-40 之正整數；  $z$  為 5-20 之正整數；  $R$  為  $C_2-C_{10}$  之直鏈或側鍊具取代基之烷基。另外如 diblock copolymer PEG-PLGA，高分子結構係如式(II)：



其中  $n$  為 5-20 之正整數；  $x$  為 20-40 之正整數；  $y$  為 5-20 之正整數。或是另一種 triblock copolymer Poloxamer 407，高分子結構係如式(III)：



具有低溫呈水溶液態，溫度改變後成膠為固體，皆可應用於本系統。此外油相載體可以為長鏈脂肪酸酯類，較佳為油性碘(lipiodol)、大豆油、芝麻油、蓖麻油、葵花油或維他命E油。

本發明主要是將生物活性物質（包括小分子或蛋白質大分子藥物）包埋在油相當中，在注射之前與具有溫度敏感性相變化(temperature-sensitive phase transition)特性之水膠混合，組成一乳化液劑型(emulsion)的投藥系統，此系統在室溫為液體，而注入身體後因溫度升高的關係而迅速成膠。此組成可以改變藥物的釋放趨勢，成膠後藥物緩慢釋放，避免burst effect的發生，可以長期以接近線性方式釋放藥物。另外，本發明之傳遞系統可以包埋疏水性、親水性藥物，或同時包埋多種藥物，藉著藥物存在不同相中，可以控制不同的釋放速度。隨著水膠在體內逐漸分解變化，也能夠同時以非入侵方法(non-invasive)偵測，進行診斷本傳遞系統在體內之位置及大小。

本發明使用合成之溫感高分子，藉其雙性及界面活性的特性，與油相混合注入體內，除了能提高水膠的溫度敏感性外，也同樣具有隨溫度產生相變化的性質，藥物則可以溶解、固體懸浮或包埋於內部水滴(w/o/w double emulsion)中，達成調空藥物釋放之趨勢，並特別能夠避免注射初期的burst effect，也能長期以接近零級方式釋放藥物。

#### 四、實施方式

為能讓 貴審查委員能更瞭解本發明之技術內容，特舉七較佳具體實施例說明如下。

##### 實施例一、PEG-PLGA聚合反應

組裝設備為一枝冷凝管，將此冷凝管包裹加熱帶裝置，可以把反應過程中析出的單體回熔，反應器為一250mL之柱狀玻璃器(8cm x 8cm x 10cm)，加熱器和溫控器各一台，使用機械攪拌進行聚合反應，聚合前先升溫至100°C以上，並通氮氣30分鐘，以除去雜質、水氣。24.02g poly(ethylene glycol) (PEG, 分子量 550g/mole)、50g Lactide及11.35g Glycolide依序加入反應器中，緩慢升高溫度，直至完全溶解。溫度計序升高至110°C，此時加入觸媒(Stannous 2-ethyl-Hexanoate) 47.7  $\mu$ l，反應溫度為150°C。聚合反應進行8小時，產物以Diethyl ether/n-Hexane (v/v=1:1)沈澱，為半透光膠質，重複清洗殘留單體3次，在40°C之溫度下，真空乾燥24小時，分子結構與分子量以NMR與GPC測定。

##### 實施例二、PEG-PLGA-PEG聚合反應

取實施例一之產物20g置於250mL之圓底燒瓶中，加入除水甲苯200mL，升溫至45°C使之完全溶解後，取1.73mL(10.67 mmoles) 之 HMDI(Hexamethylene diisocyanate)與0.71  $\mu$ l Dibutyltin diacetate(起始劑)溶於1mL之Toluene中，攪拌均勻再加入燒瓶中。升溫至60°C，

反應12小時後，產物以Diethyl ether/n-Hexane (v/v=1:1)沈澱，重複清洗殘留尾反應物3次，在50°C之溫度下，真空乾燥，分子結構與分子量以NMR(如圖1所示)與GPC測定。結果產物為如式(I)之聚合物。

實施例三、PEG-PLGA-PEG的溶膠-凝膠(sol-gel)轉換溫度測定：inverting vial method

在4mL透明玻璃瓶中以去離子水分別配製15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 w/v%之PEG-PLGA-PEG水膠，然後保藏於4°C冰箱中待測，利用可控溫水浴槽來測定其sol-gel轉換溫度，起始溫度由10°C開始，溫度間隔為2°C，其步驟是把玻璃瓶置入水浴槽中5分鐘，待樣品之熱平衡後，取出倒立於水平之桌面約10-15秒，觀察其流動現象。經過上述步驟後，若樣品仍會流動稱為Sol，反之則稱為gel，結果見圖2。

實施例四、PEG-PLGA的溶膠-凝膠(sol-gel)轉換溫度測定：inverting vial method

在4mL透明玻璃瓶中以去離子水分別配製15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 w/v%之PEG-PLGA水膠，然後保藏於4°C冰箱中待測，利用可控溫水浴槽來測定其sol-gel轉換溫度，起始溫度由10°C開始，溫度間隔為2°C，其步驟是把玻璃瓶置入水浴槽中5分鐘，待樣品之熱平衡後，取出倒立於水平之桌面約10-15秒，觀察其流動現象。經過上述

步驟後，若樣品仍會流動稱為 Sol，反之則稱為 gel，結果見圖 3。

#### 實施例五、PEG-PLGA-PEG水膠之體外成膠時間測定及溫度的影響

以 Brookfield DVIII + cone and plate 流變儀測定水膠之體外成膠時間，每次測定前流變儀均以黏度標準液(100, 5000及10000cP)校正，取0.5mL水膠置於溫度設定為10°C以下的平板(plate)中心，中心底部設有熱電偶以量測樣品溫度，使用52號椎體(cone, #CPD52)為探針。開始量測時將38°C(或更高，不高於50°C)溫水通入平板內部，平板溫度快速上升至36-38°C，同時間流變儀專用軟體Rheocalc)開始記錄水膠黏度對時間、熱電偶溫度、流變儀轉速及扭力(torque)等數據。測量過程軟體自動調整轉速使扭力維持在80-100%之間，如此可獲得可信之實驗數據。水膠成膠時間由實驗數據中黏度起始值上升達10000cP所需時間。而單一水膠劑型與溫度關係分別如圖4所示。

#### 實施例六、PEG-PLGA-PEG高分子水膠與油相混合乳化液升溫成膠實驗

5mL, 30% PEG-PLGA-PEG水膠與4mL Lipiodol混合後，以votex震盪混合成為乳化劑型，以 Brookfield DVIII + cone and plate 流變儀測定此乳化液隨溫度變化的黏度變

化情形，每次測定前流變儀均以黏度標準液(100, 5000及10000cP)校正，取0.5mL水膠置於溫度設定為10°C以下的平板(plate)中心，中心底部設有熱電偶以量測樣品溫度，使用52號椎體(cone, #CPD52)為探針。開始量測時將38°C(或更高，不高於50°C)溫水通入平板內部，平板溫度快速上升至36-38°C，同時間流變儀專用軟體Rheocalc)開始記錄水膠黏度對熱電偶溫度、流變儀轉速及扭力(torque)等數據。測量過程軟體自動調整轉速使扭力維持在80-100%之間，如此可獲得可信之實驗數據。水膠成膠時間由實驗數據中黏度起始值上升達10000cP所需時間。而此乳化液劑型與溫度關係分別如圖5所示。

#### 實施例七、PEG-PLGA高分子水膠與油相混合乳化液升溫成膠實驗

5mL，40% PEG-PLGA水膠與2 mL Lipiodol混合後，以votex震盪混合成為乳化劑型，然後保藏於4°C冰箱中待測，利用可控溫水浴槽來測定其sol-gel轉換溫度，起始溫度由10°C開始，溫度間隔為2°C，其步驟是把玻璃瓶置入水浴槽中5分鐘，待樣品之熱平衡後，取出倒立於水平之桌面約10-15秒，觀察其流動現象。經過上述步驟後，若樣品不會流動則稱為成膠，結果顯示此乳化劑型，在溫度高於30°C時，即顯示成膠現象。

## 實施例八、Poloxamer 407高分子水膠與油相混合乳化液升溫成膠實驗

5mL，35% Poloxamer 407水膠與2 mL Lipiodol混合後，以vortex震盪混合成為乳化劑型，然後保藏於4°C冰箱中待測，利用可控溫水浴槽來測定其sol-gel轉換溫度，起始溫度由10°C開始，溫度間隔為2°C，其步驟是把玻璃瓶置入水浴槽中5分鐘，待樣品之熱平衡後，取出倒立於水平之桌面約10-15秒，觀察其流動現象。經過上述步驟後，若樣品不會流動則稱為成膠，結果顯示此乳化劑型，在溫度高於30°C時，即顯示成膠現象。表示溫感乳化亦可使用不同溫感高分子與油相混合，成為溫感性乳化劑型。

## 實施例九、紫杉醇在水膠劑型中的釋放實驗

保持在低溫下，混合不同成分的PEG-PLGA-PEG成為水膠溶液，再加入定量的紫杉醇藥物，使用Vortex震盪混合，將紫杉醇粉末均勻懸浮於溶液中，過程中盡量保持低溫，維持高分子水膠仍在溶液流動的狀態下，吸取0.2mL加入特別訂製的Release Cell，放置於Thermstate Module上，定溫37.0 ±1.0°C靜置10分鐘，將隔網及攪拌子(15cm)裝好，並加入預熱之5mLRelease Medium(37°C)，設定攪拌速度約100 rpm，開始釋放實驗，於預定時間點更換新的Release Medium，並收集樣品進行分析。分析結果如圖6(A)及6(B)所示。圖6(A)顯示33天內，從高分子水膠中釋放藥物的累積量。圖中顯示80的藥物會在

20-30天左右釋放出來，高分子的含量越高，釋放速率越慢，故為主要控制釋放速率的變因，而含藥量多寡基本上對藥物釋放速率影響不大。圖6(B)為藥物每日的釋放速率，以最初含藥量的百分比表示。速率曲線顯示在最初一週內藥物明顯較快釋出，特別在釋放實驗開始的前幾天釋放速率特別高。接下來的一週釋放速率則趨於穩定但偏低，在第三週時，大部分的配方會出現速率上升的現象，然後再降低為第二週的速率水準，有些配方則持續下降，在HPLC的分析方法中幾乎測不出所釋放藥物的濃度。此時，亦顯示高分子濃度是決定釋放速率的關鍵因素，而含藥量的影響則相對較低。

#### 實施例十、紫杉醇在乳化液水膠劑型中的釋放試驗

保持在低溫下，加入定量的紫杉醇藥物於lipiodol中，紫杉醇粉末均勻懸浮在油相中，混合不同比例PEG-PLGA-PEG水膠並使用Vortex震盪混合成為乳化溶液。過程中盡量保持低溫，維持乳化液水膠仍在溶液流動的狀態下，吸取0.2mL加入特別訂製的Release Cell，放置於Thermstate Module上，定溫37.0 ± 1.0 °C 靜置10分鐘，將隔網及攪拌子(15cm)裝好，並加入預熱之5mL Release Medium(37°C)，設定攪拌速度約100 rpm，開始釋放實驗，於預定時間點更換新的Release Medium，並收集樣品進行分析。

分析結果如圖7(A)以及7(B)所示。圖7(A)顯示33天內，從乳化液水膠中釋放藥物的累積量。顯示80的藥物

會在20-30天左右釋放出來。圖7(B)為藥物每日的釋放速率，以最初含藥量的百分比表示。速率曲線顯示在最初兩週內藥物皆能維持接近定值釋出，每日速率與前日偏差平均在25%以內。接下來第3-5較前兩週略低，但仍維持接近定值的釋放速率，顯示接近零級的釋放趨勢。

#### 實施例十一、乳化液水膠劑型在動物體內的非侵入式觀察

保持在低溫下，將lipiodol加入水膠中，並使用vortex震盪混合成為乳化溶液。以針筒吸取後注射進老鼠皮下位置，另一組則直接注射lipiodol，一週後以X-ray進行觀察。結果如圖八，可以觀察到使用乳化液水膠劑型注射的老鼠體內，明顯有一塊顯影物質，相對於只有注射lipiodol的老鼠，由於lipiodol隨體液快速散失稀釋，無法以X-ray找出殘留物確實的位置。

由上述實施例中可以發現，本發明所提供之生物活性物質傳遞系統除了確實可以達到溫物敏感成膠之特性外，亦能長期以一穩定速率釋放所攜帶之生物活性物質，並且可以非侵入方式檢測出此溫度敏感性水膠在體內的位置，的確具有進步性。

需注意的是，本發明所提供之生物活性物質傳遞系統，其中該生物活性成分之包覆方式並無限制，較佳係以溶解、固體懸浮或水/油/水雙層乳化方式包埋於該油相載體中；本發明所使用之油相載體可以為長鏈脂肪酸酯

類，較佳為油性碘(lipiodol)、大豆油、芝麻油、蓖麻油、葵花油或維他命E油；本發明所適用搭載之生物活性物質並無限制，較佳至少一選自由：病毒、載體、蛋白質、胜肽、核酸、多醣、碳水化合物、脂質、醣蛋白、藥劑成份所組成之群組；本發明之生物活性物質傳遞系統進入活體之方法並無限制，較佳係藉由皮下注射、肌肉注射、或血管栓塞劑之方式進入活體內。

上述實施例僅係為了方便說明而舉例而已，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，而非僅限於上述實施例。

## 五、圖式簡單說明

圖1係本發明實施例二之產物以NMR分析之結果。

圖2係本發明實施例三之PEG-PLGA-PEG聚合物對時間之相變化圖。

圖3係本發明實施例三之PEG-PLGA聚合物對時間之相變化圖。

圖4係本發明實施例四之單一水膠劑型之黏度對溫度變化圖。

圖5係本發明實施例四之乳化液水膠劑型之黏度對溫度變化圖。

圖6(A)係本發明實施例五中單一水膠劑型之紫杉醇在33天實驗中之累積釋放量。

圖 6(B)係本發明實施例五之單一水膠劑型之紫杉醇在33天實驗中之每日釋放量。

圖 7(A)係本發明實施例六之乳化液水膠劑型之紫杉醇在33天實驗中之累積釋放量。

圖 7(B)係本發明實施例六之乳化液水膠劑型之紫杉醇在33天實驗中之每日釋放量。

## 拾、申請專利範圍

1. 一種溫度敏感性生物活性物質緩釋傳遞系統，主要包括：

一生物可分解之溫度敏感性水相高分子，

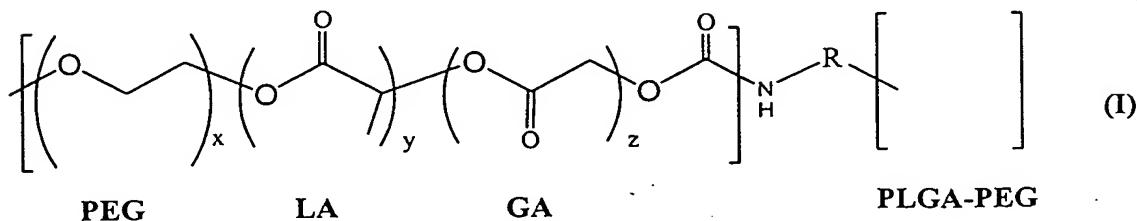
至少一種生物活性成分；以及

一生體可接受(physiologically accepted)之油相載體，該油相載體係包埋該生物活性成分；如申請專利範圍第1項所述之傳遞系統，其中該生體可接受油相載體為

其中，該油相載體與該溫度敏感性高分子彼此混合為乳化液，該混合之乳化液並於一成膠溫度以下時呈液態，而於該成膠溫度以上時選性地呈膠態；

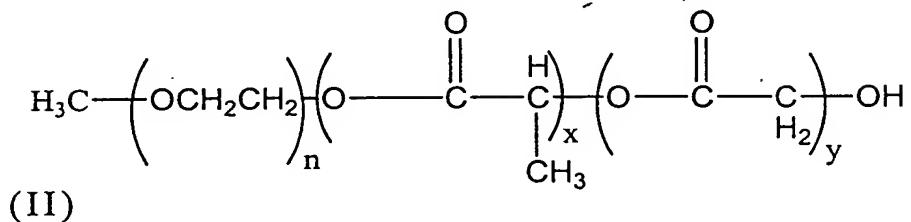
其中生物活性物質釋放模式可以避免Burst effect，並且達到穩定釋放速率的效果。

2. 如申請專利範圍第1項所述之傳遞系統，其中該生物活性成分係以溶解、固體懸浮或水/油/水雙層乳化方式包埋於該油相載體中。
3. 如申請專利範圍第1項所述之傳遞系統，其中該溫感高分子係選自一群組包括：PEG-PLGA-PEG、PLGA-PEG-PLGA、PEG-PLGA及poloxamor 407。
4. 如申請專利範圍第3項所述之傳遞系統，其中該PEG-PLGA-PEG係如式(I)：



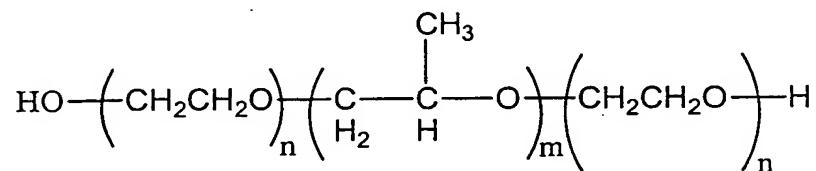
其中  $x$  為 5-20 之正整數； $y$  為 20-40 之正整數；  
 $z$  為 5-20 之正整數； $R$  為  $C_2-C_{10}$  之直鏈或側鍊  
 具取代基之烷基。

5. 如申請專利範圍第3項所述之傳遞系統，其中該  
 PEG-PLGA 係如式(II)：



其中  $x$  為 5-20 之正整數； $y$  為 20-40 之正整數；  
 $z$  為 5-20 之正整數。

6. 如申請專利範圍第3項所述之傳遞系統，其中  
 Poloxamer 407 其結構：



7. 如申請專利範圍第1項所述之傳遞系統，其中該生  
 體可接受油相載體為長鏈脂肪酸酯類。

8. 如申請專利範圍第7項所述之傳遞系統，其中該生  
 體可接受油相載體為油性碘(lipiodol)、大豆油、芝  
 麻油、蓖麻油、葵花油、礦物油或維他命E油。

9. 如申請專利範圍第1項所述之傳遞系統，其中該生物  
 活性成分係至少一選自由蛋白質、胜肽、核酸、

多醣、碳水化合物、脂質、醣蛋白、藥劑成份  
所組成之群組。

10. 如申請專利範圍第1項所述之傳遞系統，其係用於皮  
下注射、肌肉注射、腫瘤注射或血管栓塞劑。

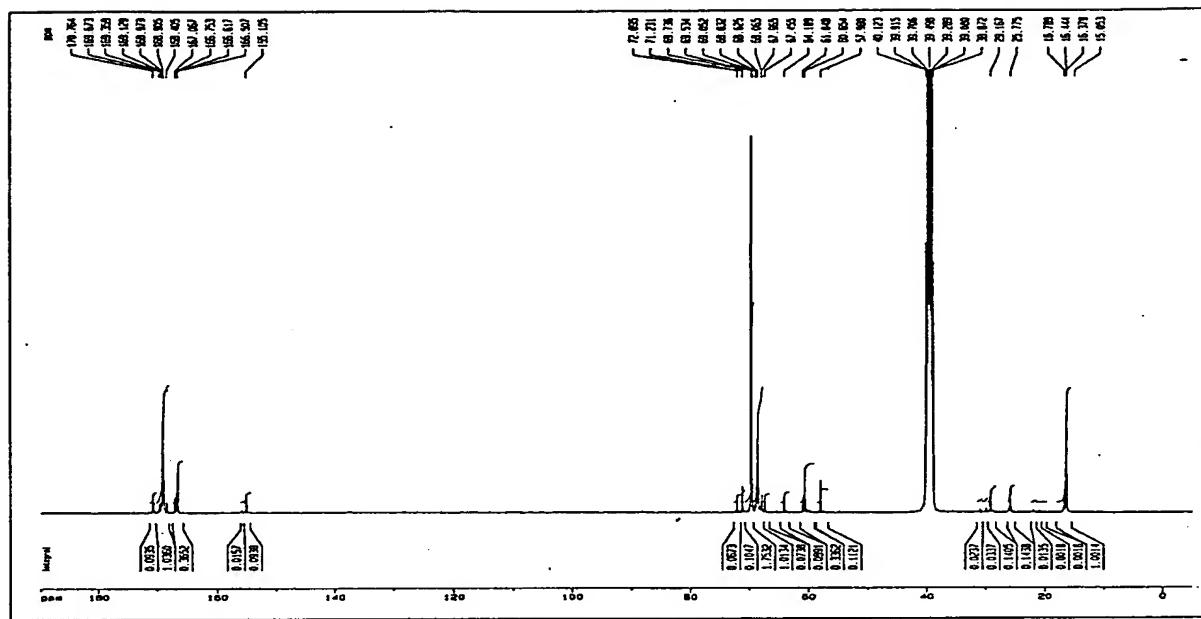


圖 1

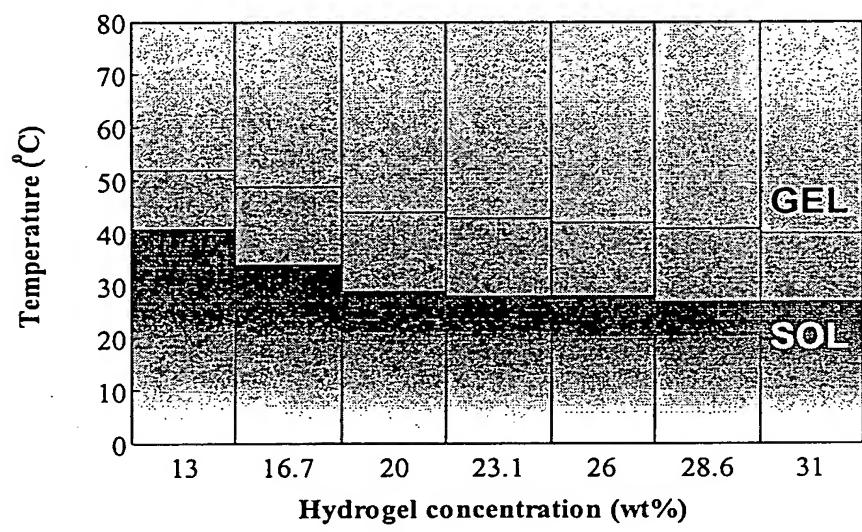


圖 2

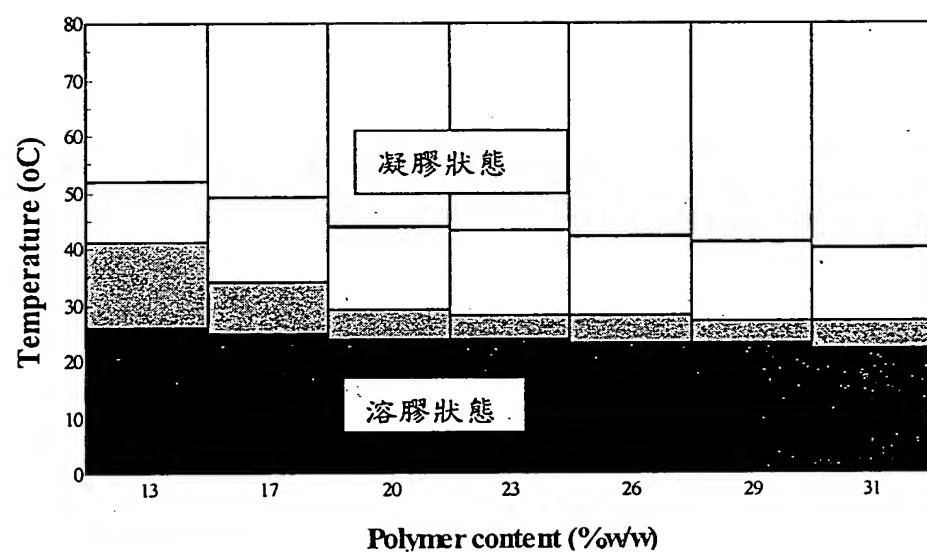


圖 3

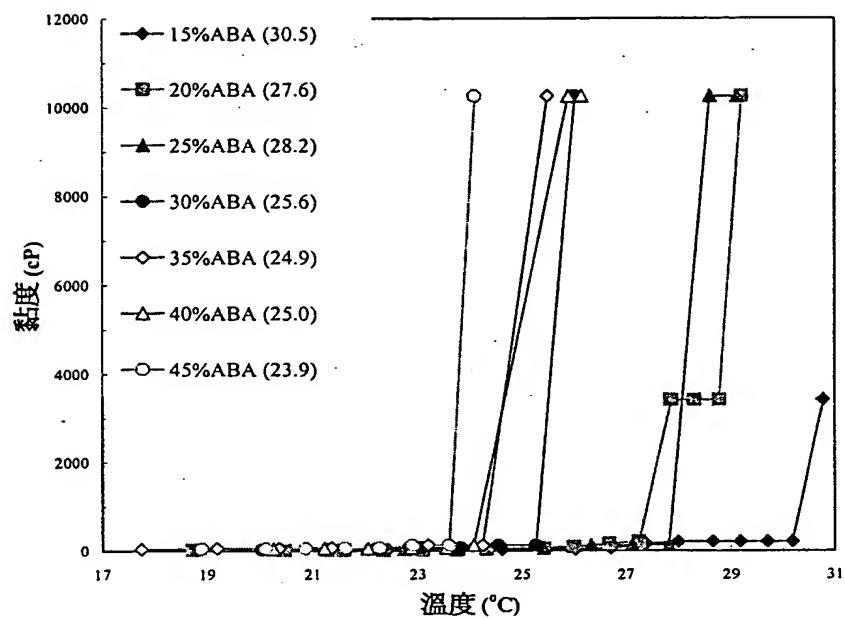


圖 4

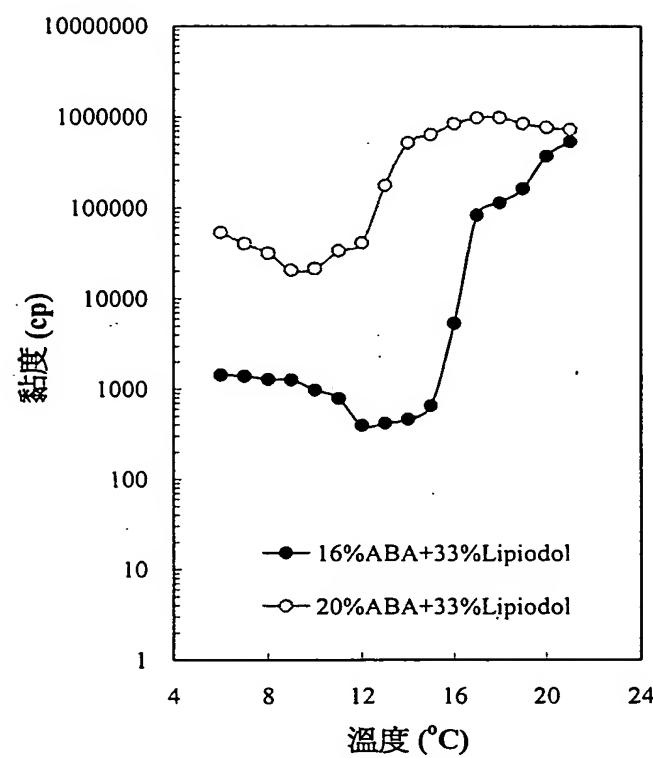


圖 5

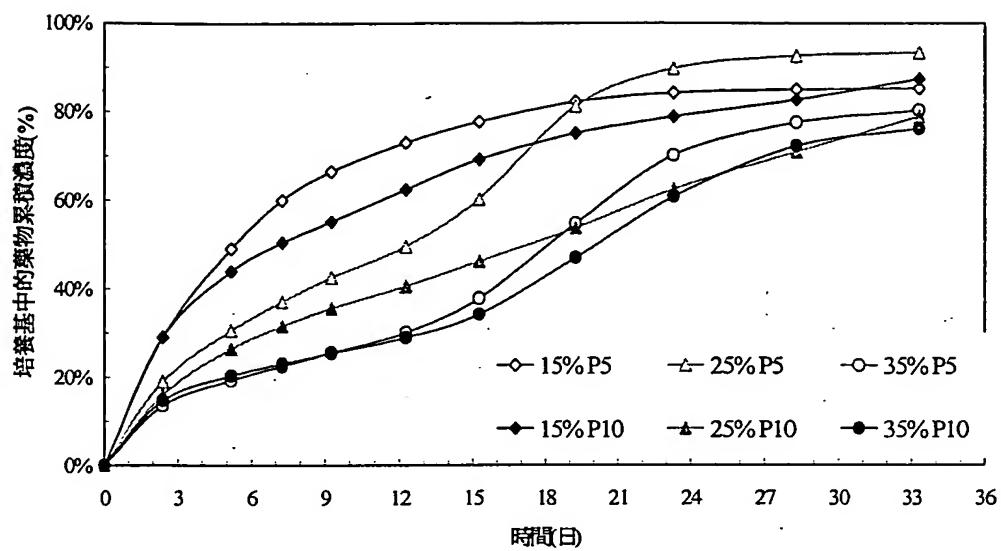


圖 6 A

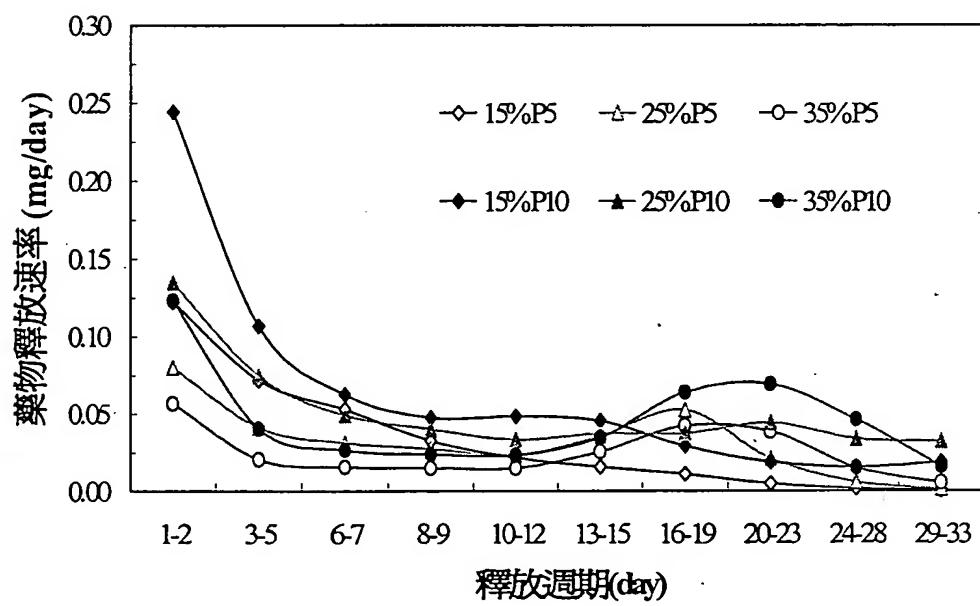


圖 6 B

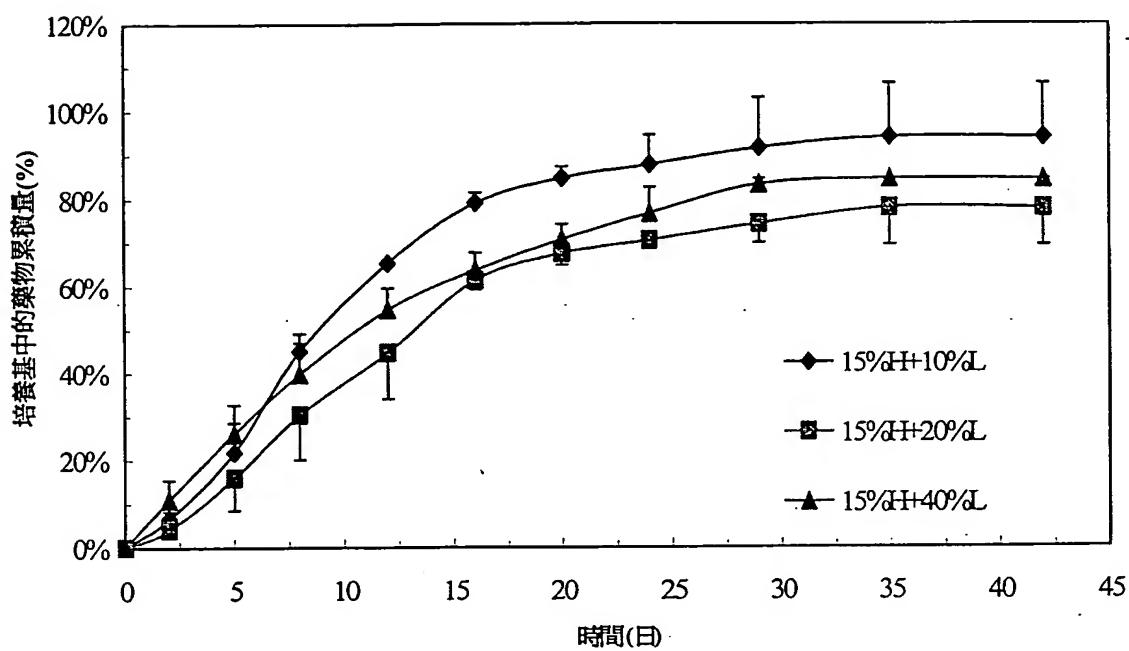


圖 7 A

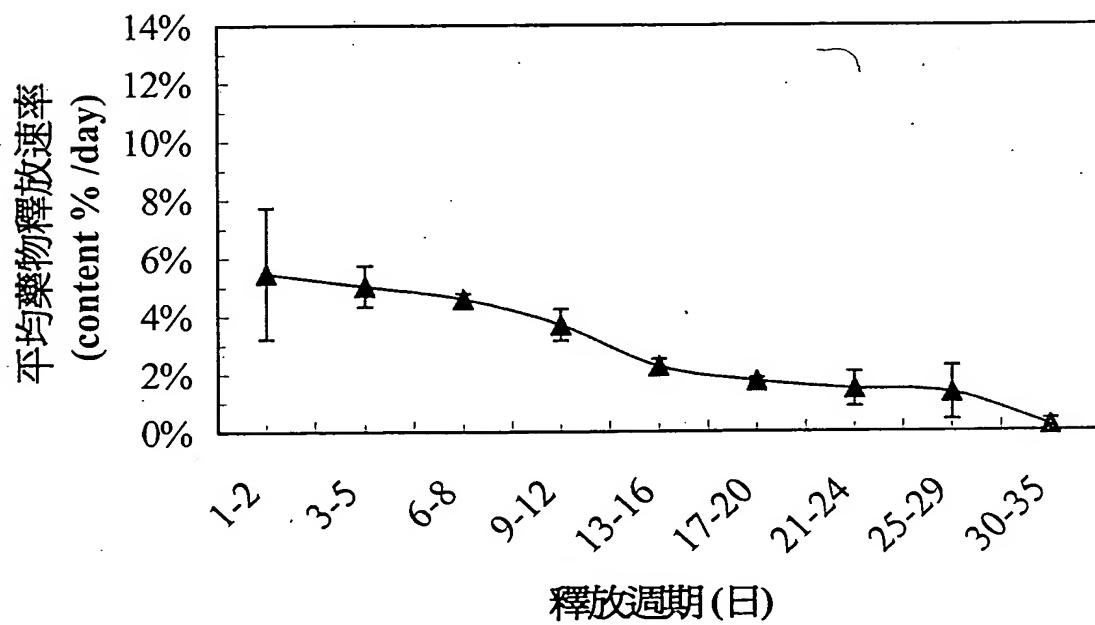


圖 7 B